

4- ピリミジニルスルファニルアミド誘導体の合成研究

著者	奥井 清
号	74
発行年	1972
URL	http://hdl.handle.net/10097/15732

氏 名 (本 籍) おく い きよし
奥 井 清

学 位 の 種 類 薬 学 博 士

学 位 記 番 号 薬 第 7 4 号

学位授与年月日 昭 和 4 7 年 1 2 月 1 3 日

学位授与の要件 学位規則第 5 条第 2 項該当

学 位 論 文 題 目 4 - ピ リ ミ ジ ニ ル ス ル フ ア ニ ル ア ミ ド
誘導体の合成研究

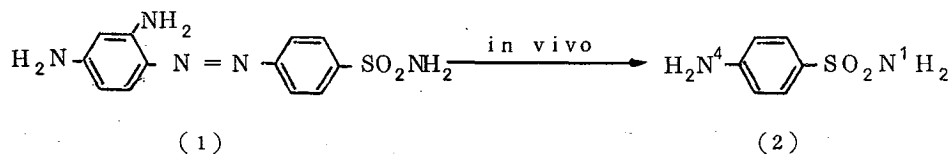
(主 査)

論文審査委員 教授 亀 谷 哲 治 教授 山 中 宏

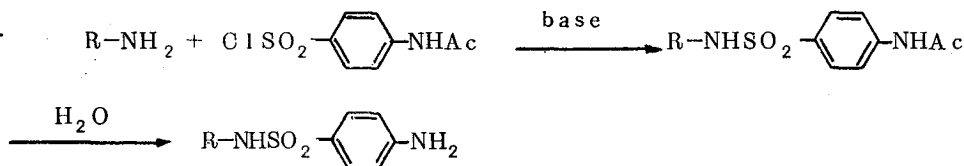
教授 小 澤 光

論文内容要旨

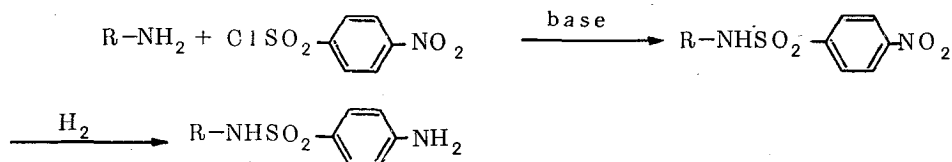
1932年Klarerらはprontosil(1)を合成し、ついでDomagkがその薬理試験を*in vivo*で検討した結果、溶血性連鎖状球菌に対して臨床的に効果があることを見出した。しかし(1)は*in vitro*において効果がないところから、Tréfouëlらは種々検討し、その抗菌活性の本体は(1)が生体内で分解して生成したsulfanilamide(2)であることを明らかにした。そこで(2)の誘導体が多数合成され、同時に薬理試験が行なわれた。その結果N⁴-誘導体は効力がなくなり、N¹-誘導体は(2)より効力が増し、その他治療薬として多くの利点ができた。更にN¹位に複素環核を導入することが有効であることが判明した。



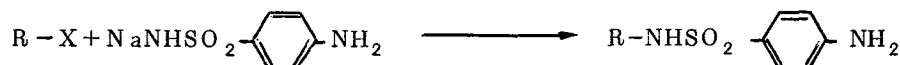
一般にはsulfanilamide誘導体の合成はアミン類とp-acetamidobenzenesulfonyl chloride (以下ASOと略す)とを適当な塩基性触媒の存在下縮合させN⁴-acetylsulfanilamide体とし、これを脱アセチル化して目的物を得る方法(A)が主として用いられている。



つぎにASOの代りにp-nitrobenzenesulfonyl chloride (以下NSOと略す)を用いてp-nitrobenzenesulfonamide体を合成し、ついでニトロ基を還元することによつて目的物を得る方法(B)がある。



更にsulfanilamideのナトリウム塩にハロゲン誘導体を縮合させて直接合成する方法(C)がある。

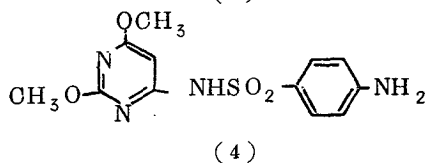
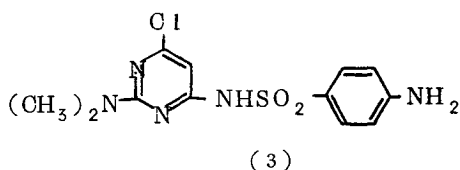


以上代表的な製法以外に N^1 -置換 sulfanilamide の N^1 -置換基を変換する方法もある。

さて異項環を有するサルファ剤の中には pyrimidine 環をもった化合物が多く、そのうち数種は化学療法剤として利用されている。ところが pyrimidinyl sulfanilamide 誘導体はそのほとんどが pyrimidine 環にメチル基またはメトキシ基を有している。そこで著者は pyrimidine 環内にジメチルアミノ基を有する sulfanilamide の合成について検討した。

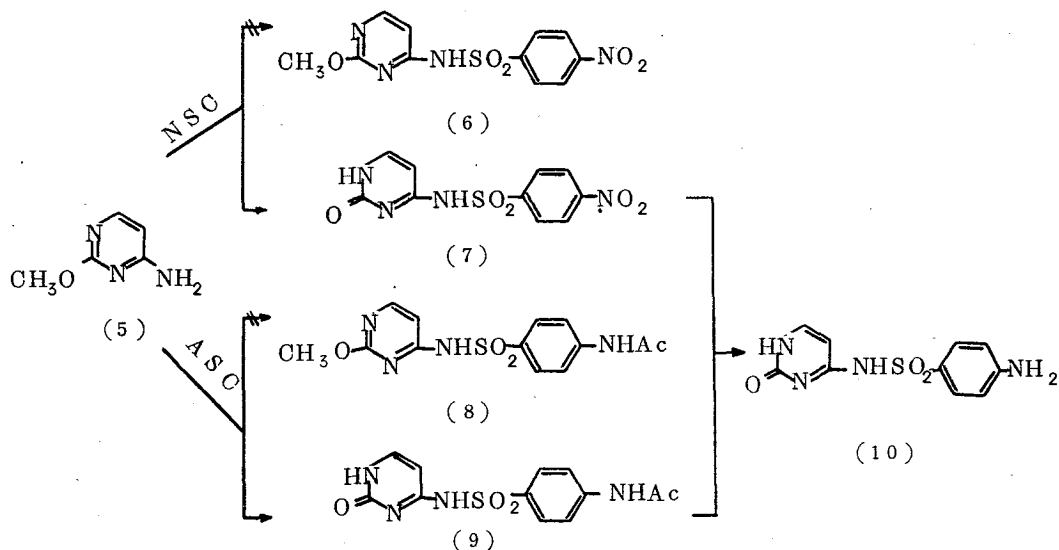
まず 2,6-ジ置換-4-aminopyrimidine 40 種を合成し、それらと ASC および NSC を A 法および B 法により縮合させて N^1 -4-pyrimidinyl sulfanilamide 19 種を合成した。これら sulfanilamide の抗菌活性を検討した結果、その大部分が活性を示さず、 N^1 -(6-chloro-2-dimethylamino-4-pyrimidinyl) sulfanilamide (3) のみが sulfadimethoxine (4) と同程度の抗菌活性を示した。更にその後の検討から本化合物は特異な生

物活性を示し、尿路感染症に対する治療薬として有望であることが判明した。

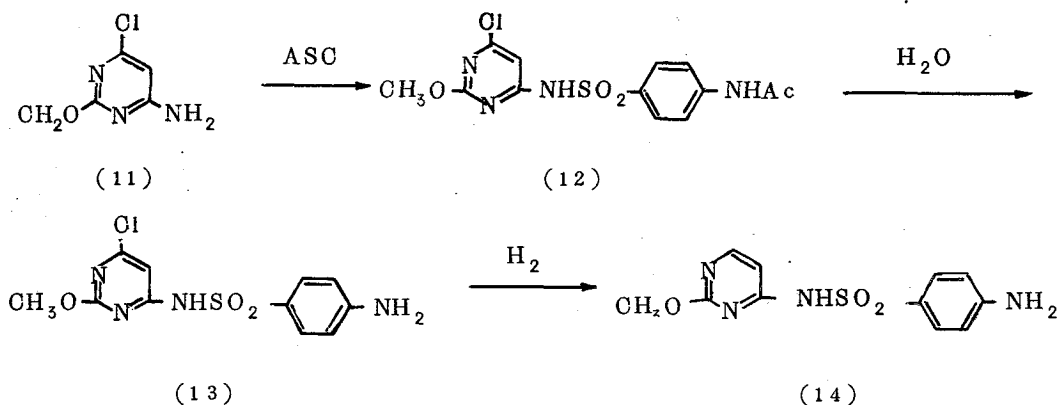


つぎに N^1 -(2-alkoxy-4-pyrimidinyl) sulfanilamide 誘導体の合成を検討した。まず 4-amino-2-methoxypyrimidine (5) とと ASC あるいは NSC を pyrimidine 中縮合させたところ目的とするメトキシ誘導体 (6 および

8) は得られず、pyrimidone 体 (7 および 9) を捕捉した。

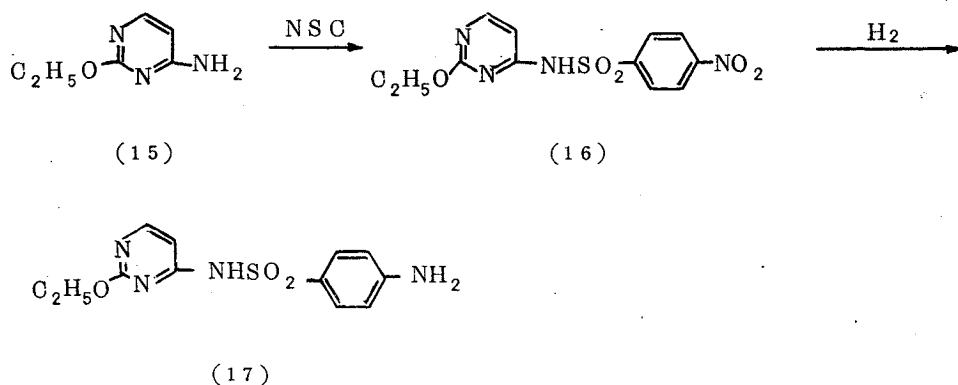


本物質の構造はそれぞれ(10)に誘導し確認した。そこで(5)に代えて(11)を用いたところ(12)を得、次に脱アセチル化してN¹-(6-chloro-2-methoxy-4-pyrimidinyl)-sulfanilamide(13)を得た。最後にパラジウム-炭素の存在下(13)を脱クロル化して目的物(14)を得ることができた。

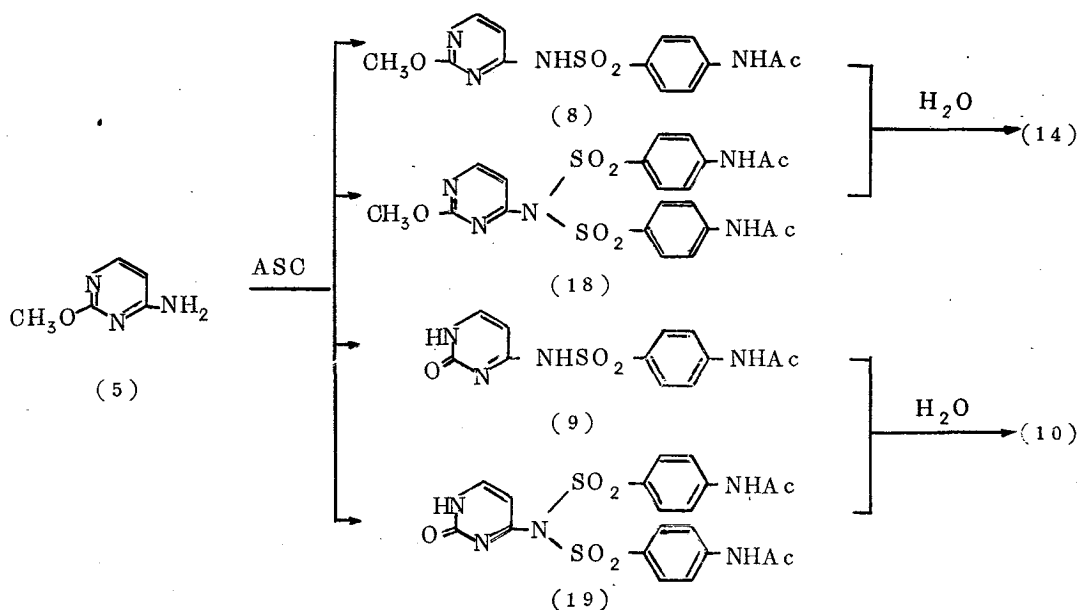


更に4-amino-2-methoxypyrimidine(15)とNSCをpyridine中で縮合させたところ(16)を得た。この際反応温度を高くすると(16)は得られず(5)の場合と同様に(7)を得た。(16)は炭酸カリウムおよびパラジウム-炭素の存在下接触還元して(17)に誘導することができた。

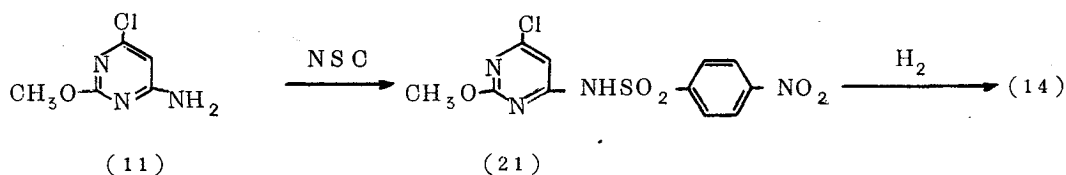
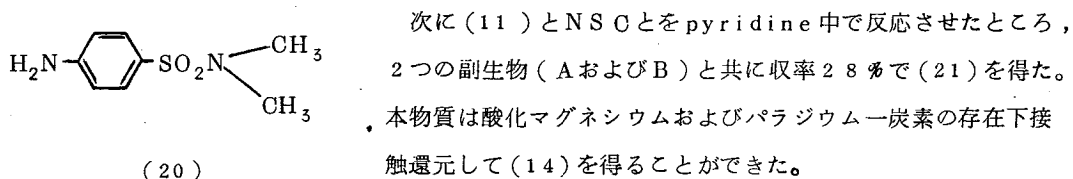
同様にして4種のN¹-(2-alkoxy-4-pyrimidinyl)-sulfanilamideを合成し、その



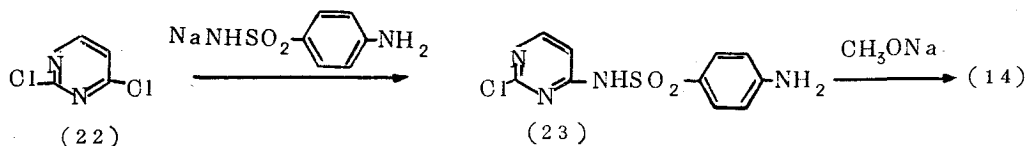
薬理活性を試験した結果、(4)と同程度の抗菌活性を示し、その他興味ある作用を示した。これらのうちで(14)が一番強い抗菌活性を示したので以下この改良合成を検討した。まず4-amino-2-methoxypyrimidine(5)とASCをbenzene-CH₂Cl₂中trimethylamineの存在下反応させたところ目的物(8)以外に(9),(18)および(19)を捕捉した。



(8)および(18)はアルカリ水溶液で加水分解して(14)に誘導し、(9)および(19)も同様に(10)に誘導した。更に加水分解液からは微量であるが(20)が得られた。本縮合反応を種々検討した結果、5～10°の反応温度で行なうことにより(14)を(5)より71%の収率で得ることができた。

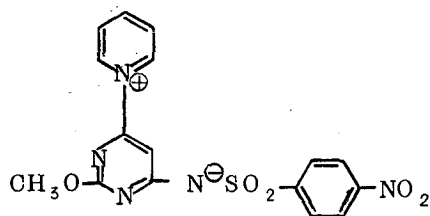


最後に2,4-dichloropyrimidine(22)と sulfanilamide のナトリウム塩を縮合させ、得られた(23)にナトリウムメトキサイドを作用させて(14)を得た。本反応は比較的収率が良いが、しかし副生物が多量生成することと中間体(23)が不安定なため、(14)が着色しその精製が困難であった。

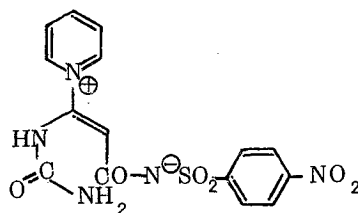


以上の検討の結果、製法の容易さ、収率等からみて(5)とASCを縮合する方法が一番優れていることが判明した。

なお前述の(11)とNSCの反応における構造不明物質Aはmp 240°を示し、化学的方法および物理化学的方法により、その構造は(24)であることを明らかにした。一方構造不明物質Bもその構造は(25)と推定した。更に(11)の反応性を検討し、各種のN,N-betaineを合成すると共に(24)および(25)の生成経路を推定した。

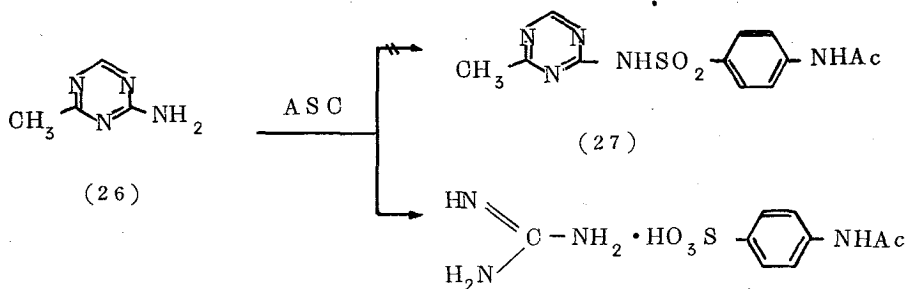


(24)

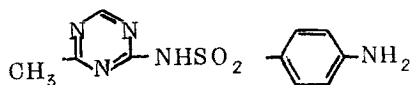


(25)

更に2-methyl-4-sulfanilamido-s-triazine(29)の合成を検討した。まず2-amino-4-methyl-s-triazine(26)とASCをpyridine中反応させたところ(27)は得られず、(28)が得られた。そこで(28)の反応性を検討し、その性質を明らかにした。

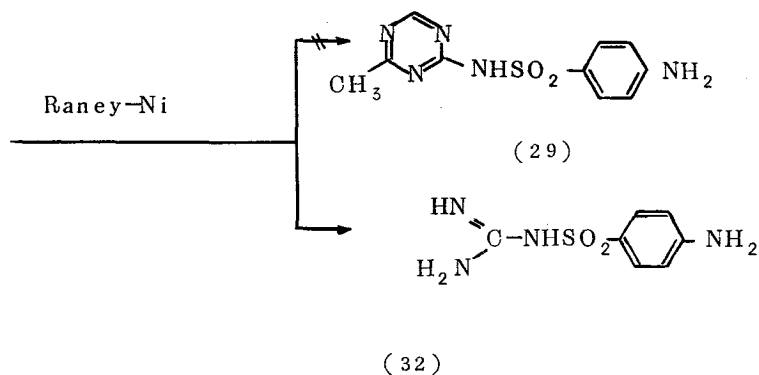
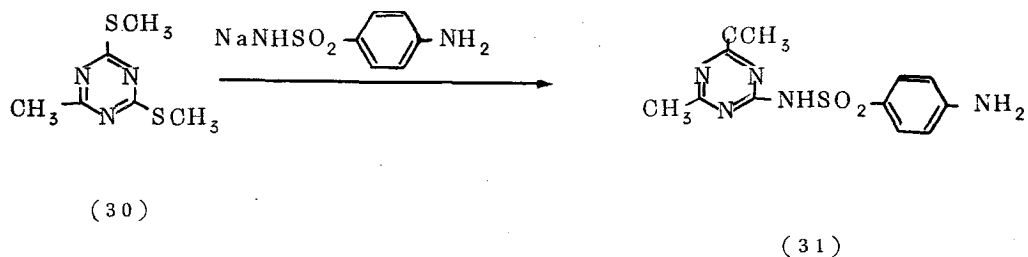


(28)



(29)

ついで 2,4-dimercapto-6-methyl-s-triazine(30) と sulfanilamide のナトリウム塩を dimethylformamide 中反応させたところ (31) を得た。本物質をアルカリ水溶液中ラネーニッケルの存在下脱硫反応に付したところ (29) は得られず、異常生成体として sulfaguandine(32) を捕捉した。



最後に前述の (14) について、試験管内抗菌力および抗菌スペクトル、実験動物の血中濃度、臓器内分布、尿中への排泄および実感染症に対する治療効果等について若干のサルファ剤と比較検討した。その結果本物質は尿中抗菌活性が非常に高く、また血液中、各臓器中でも比較的高い活性が認められた。このことから (14) は尿路感染症のみならず他の感染症にも治療薬として有望な医薬品であることを明らかにした。

審 査 結 果 の 要 旨

新しいサルファ剤の出現を期待して、まず N^1 -(dimethylaminopyrimidinyl)sulfanilamide 誘導体 15 種を各種 aminopyrimidine 類と p-acetaminobenzenesulfonyl chloride (ASC) あるいは p-nitrobenzenesulfonyl chloride (NSC) との縮合により合成し、それらの抗菌力を試験した。その結果、2-クロル誘導体は sulfadimethoxine と同程度の抗菌力を有していることが判明した。そこでピリジン核の 2 位のジメチルアミノ基を他の 2 級アミノ基に代えた sulfanilamide 誘導体 5 種を上述の方法と同様に合成したが、2-クロル体より抗菌力の秀れた化合物は得られなかった。つぎに N^1 -(2-alkoxy-4-pyrimidinyl)sulfanilamide 誘導体の合成を検討した。ここに合成した sulfanilamide 誘導体を抗菌試験した結果 N^1 -(2-methoxy-4-pyrimidinyl)sulfanilamide が強力な抗菌活性を示した。そこでその改良合成を以下述べる方法にて検討した。すなわち 4-amino-2-methoxypyrimidine と ASC をトリメチルアミンの存在下反応させる A 法、NSC とピリジン中縮合する B 法および sodium sulfanilamide と dichloropyrimidine 体より chlorosulfanilamide 体となし、これにナトリウムメチラートを作用させる C 法である。その結果 A 法が収率もよく、かつ操作が簡単でありもつとも秀れていることが判明した。しかし B 法では目的物以外に構造不明物質 2 種を捕捉した。両者の構造を化学的方法および物理化学的方法により種々検討した結果、N,N-betaine および ureido-betaine であることを明らかにした。さらに各種 N,N-betaine を合成した。

つぎに N^1 -(s-triazinyl)sulfanilamide 誘導体の合成を行なった。まず 2-amino-4-methyl-s-triazine と ASC をピリジン中反応させたところ目的物は得られず、開環成績体として guanidinium N-acetylsulfanilate が得られたのでピリジンの代りにトリメチルアミンを用いて反応させたが、やはり目的物は得られず N^1 , N^1 -dimethylsulfanilamide のみを捕捉した。

最後に N^1 -(2-methoxy-4-pyrimidinyl)sulfanilamide について試験管内抗菌力および抗菌スペクトラム、実験動物の血中濃度、臓器内分布、尿中への排泄および実験感染症に対する治療結果を検討した。その結果本物質は尿中抗菌活性が非常に高く、また血液中、各臓器中でも比較的高い活性が認められた。このことから本化合物は尿路感染症のみならず他の感染症にも治療薬として有望な医薬品であることを明らかにした。

上記のようにサルファ剤の合成開発に関してすぐれた知見を得たもので学位論文として価値あるものと認める。